

U013469-7
S.N. 09/856,282
Group No. 1614



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 629 402 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: **94108571.4**

⑤① Int. Cl.⁵: **A61K 31/505, A61K 9/20,
A61K 9/28, A61K 9/50**

⑳ Anmeldetag: **03.06.94**

③① Priorität: **15.06.93 DE 4319760**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.12.94 Patentblatt 94/51

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

⑦① Anmelder: **BAYER AG**

D-51368 Leverkusen (DE)

⑦② Erfinder: **Serno, Peter, Dr.**
Offenbachstrasse 12
D-51467 Bergisch Gladbach (DE)

Erfinder: **Fischer, Wolfgang, Dr.**
Gottfried-Kinkel-Strasse 51
D-53721 Siegburg (DE)

Erfinder: **Rupp, Roland, Dr.**
Haferbusch 21
D-51467 Bergisch Gladbach (DE)

Erfinder: **Versavel, Mark, Dr.**
Karlrobert-Kreften-Strasse 4
D-40724 Hilden (DE)

Erfinder: **Tenter, Ulrich, Dr.**
Hossenhauser Strasse 123
D-42655 Solingen (DE)

Erfinder: **Schmidt, Gerhard, Dr.**
Holunderweg 32
D-51107 Köln (DE)

Erfinder: **Schöllnhammer, Günter, Dr.**
Hackberg 21
D-51429 Bergisch Gladbach (DE)

Erfinder: **Ammen, Maria**
Hoffnungsthaler Strasse 18
D-51503 Rösrath (DE)

Erfinder: **Maegata, Shinji**
833-147, Ohara-naka,
Koka-cho

Koka-gun,
Shiga (JP)

⑤④ **Ipsapiron Arzneimittelzubereitung.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Ipsapiron-Arzneimittelzubereitungen mit retardierter Wirkung, hoher Bioverfügbarkeit und guter Lagerstabilität bestehend aus diffusionskontrollierten Pellets oder Erosionstabletten mit definierter Wirkstofffreisetzung.

EP 0 629 402 A1

Die Erfindung betrifft eine Ipsapiron Arzneimittelzubereitung mit retardierter Wirkung und hoher Lagerstabilität, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung.

Ipsapiron ist eine neue Wirksubstanz, die therapeutisch gegen Angstzustände und Depressionen eingesetzt wird.

- 5 Als Ergebnis pharmakokinetischer Untersuchungen wurde festgestellt, daß Ipsapiron nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von nur 40 % aufweist. Ein erheblicher Wirkstoffanteil wird bereits präsystemisch metabolisiert und kann nicht bioverfügbar werden. Dies ist nachteilig, weil dieser Substanzverlust durch eine erhöhte Wirkstoffdosis ausgeglichen werden muß. Es resultieren große, für den Patienten schlecht schluckbare Arzneiformen und eine erhebliche Belastung des Patienten mit pharmakologisch inaktiven Ipsapiron-
10 Metaboliten. Ferner nehmen mit sinkender Bioverfügbarkeit die interindividuellen Schwankungen im Plasmakonzentrationsverlauf zu und die Therapie wird unkalkulierbar.

- Ein weiterer pharmakokinetischer Nachteil von Ipsapiron liegt in der kurzen Eliminationshalbwertszeit. Als Folge müssen Ipsapiron-Tabletten mindestens dreimal täglich eingenommen werden. Dies hat insbesondere für berufstätige Patienten eine Reihe von Unannehmlichkeiten zur Folge, es besteht ein hohes
15 Risiko des Vergessens einer Tabletteneinnahme, und die Bereitschaft und Fähigkeit von Patienten eine solche Therapie über lange Zeit korrekt einzuhalten sind gering.

Es besteht somit ein erheblicher Bedarf an einer Arzneiform für Ipsapiron, die die ungünstigen Substanzeigenschaften kompensiert, also die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes steigert und gleichzeitig eine Verringerung der Einnahmefrequenz erlaubt.

- 20 Wirksame und therapeutisch vertretbare Methoden zur Verminderung der präsystemischen Metabolisierung von Ipsapiron und somit Erhöhung der Bioverfügbarkeit sind bislang nicht bekannt. Absorptionsförderer wie sie beispielsweise in EP 0 206 947 für andere Wirkstoffe beschrieben werden, vermögen zwar eine unzureichende Absorption zu erhöhen, können aber eine extensive präsystemische Metabolisierung nicht vermindern. Die in WO 92/06680 beschriebene Formulierung in C12-C24-Fettsäuren zur Verminderung der
25 first-pass-Metabolisierung erfordert eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffes in Fettsäuren, die für Ipsapiron nicht gegeben ist. Ferner wird der Patient einer erheblichen Belastung mit Fettsäuren ausgesetzt.

- Methoden zur Retardierung der Freisetzung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe und somit Reduzierung der Einnahmefrequenz sind dem Fachmann hinreichend bekannt. Allerdings tritt bei allen üblichen Methoden der Retardierung ein mehr oder weniger starker Verlust an Bioverfügbarkeit ein, die im Fall von
30 Ipsapiron ohnehin bereits kritisch ist. Retardierung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit sind nach dem gegenwärtigen Stand der Technik zwei gegenläufige Anforderungen, zu deren gleichzeitigen Erreichen keine Methoden bekannt sind.

- Es wurde nun gefunden, daß die Bioverfügbarkeit von Ipsapiron bei gleichzeitiger Retardierung dadurch erhöht werden kann, daß der Wirkstoff in eine Arzneiform überführt wird, welche den Wirkstoff mit einer
35 mittleren Freisetzungsrate von 80 % der Dosis/5 Stunden bis 80 % der Dosis/13 Stunden abgibt und deren initiale Freisetzungsrate in den ersten beiden Stunden der Freisetzung weniger als 35 % beträgt. Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Ipsapiron Arzneimittelformen eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit um beispielsweise 24 %, wobei gleichzeitig der Plasmakonzentrationsverlauf so verzögert wird, daß die Einnahmefrequenz auf einmal pro Tag abgesenkt werden kann.

- 40 Dies ist umso überraschender, als nach bisherigen Kenntnissen davon auszugehen ist, daß die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen durch eine kontrollierte, langsame Freisetzung eher abnimmt. So faßt SKELLY (Skelly, J., Regulatory Recommendations in USA on Investigation and Evaluation of Oral Controlled Release Products. in: Gundert-Remy, Möller, Oral Controlled Release Products, Wiss. Verlagsgesellschaft
Stuttgart 1990, Seite 180) zusammen: "many controlled release products are somewhat less bioavailable
45 than their immediate release counterparts." Speziell für den Fall von Wirkstoffen mit hoher präsystemischer Metabolisierung beschreibt WAGNER (Wagner, J.G., Oral Sustained Release and Prolonged-Action Medication. in: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Hamilton Drug Intelligence Publ. 1975, Seite 149) den Stand der Technik wie folgt: "if a drug is metabolized in the gastrointestinal barrier during absorption then it is feasible that a greater percentage of the dose in a slow release form will be metabolized than when the
50 same dose is administered in a fast release form." Ferner überwinden die erfindungsgemäßen Zubereitungen das bisherige Vorurteil, "daß nach etwa 7 Stunden der Abschluß der Freisetzung des Arzneistoffes erreicht sein muß. Andernfalls ist mit Beeinträchtigung des Bioverfügbarkeitsausmaßes zu rechnen" (Lip-pold, B.C., Biopharmazie. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1984, Seite 69).

- Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ipsapiron-Arzneimittelzubereitung sind unterschiedliche Verfahren der Wirkstoffretardierung einsetzbar, doch muß eine Freisetzungsgeschwindigkeit des erfindungsgemäßen Bereiches erzielt werden.
55

Zur Ermittlung der erfindungsgemäß geforderten initialen und mittleren Freisetzungsrate werden die Arzneiformen in der "Apparatur 2" der USP XXII geprüft (The United States Pharmacopeia USP XXII 1990,

Seite 1578). Als Testmedium wird 900 ml 0.1 molare Salzsäure verwendet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers beträgt 75 Umdrehungen pro Minute. Proben werden durch einen 8 µm Filter gezogen und deren Wirkstoffgehalt per HPLC bestimmt. Die auf diese Weise als aufgelöst bestimmte Wirkstoffmenge wird in Prozent der eingesetzten Wirkstoffmenge umgerechnet.

- 5 Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittelformulierungen sind diffusionskontrollierte Pellets, Erosionstabletten oder osmotische Abgabesysteme von Ipsapiron wie Tabletten oder Pellets mit Membranen kontrollierter Porosität oder Dreischichterosionstabletten, in denen lediglich die mittlere Schicht Wirkstoff enthält.

Die erfindungsgemäßen diffusionskontrollierten Pellets bestehen im allgemeinen aus Neutralpellets auf die eine Mischung des Wirkstoffs mit üblichen Binde- und Verdickungsmitteln, gegebenenfalls gemeinsam mit Zusatzstoffen, aufgetragen wird und die anschließend mit einem üblichen Diffusionslack, enthaltend übliche Weichmacher, überzogen werden.

Als Binde- und Verdickungsmittel, wird bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose verwendet. Ebenso können auch andere natürliche, synthetische oder halbsynthetische Polymere wie beispielsweise Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäuren oder Gelatine eingesetzt werden.

Als Diffusionslack eignet sich bevorzugt Aquacoat®, aber auch andere Materialien wie Acrylate, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Surelease® oder Ethylcellulose in Form weiterer wässriger Dispersionen oder Lösungen.

20 Als Weichmacher eignet sich bevorzugt Triacetin, es können jedoch auch Dibutylsebacat, mittelkettige Triglyceride, acetylierte Monoglyceride, Triethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Diethylphthalat oder Dibutylphthalat als Weichmacher eingesetzt werden. Da Art und Menge des Weichmachers die Freisetzungsrates beeinflussen, muß die Beschichtungsmenge an Diffusionslack gegebenenfalls so verändert werden, daß Pellets der erfindungsgemäßen Freisetzungsrates resultieren.

25 Bei den erfindungsgemäßen Pellets ist es insbesondere wichtig, ein bestimmtes Verhältnis von wirkstoffüberzogenen Pellets zur Diffusionsmembran sowie ein bestimmtes Verhältnis von Lacktrockensubstanz zu Weichmachermenge zu verwenden.

Bevorzugt beträgt bei Verwendung von Neutralpellets einer Größe von 0,85 - 1 mm, einem Verhältnis von Neutralpellets zu Wirkstoff (berechnet als wasserfreies Ipsapironhydrochlorid) von 40 : 10, einem Verhältnis von Bindemittel, insbesondere HPMC, zu Wirkstoff berechnet als wasserfreies Ipsapironhydrochlorid von 5 : 10 und einem Verhältnis von physiologisch verträglicher Säure, insbesondere Kaliumhydrogentartrat, zu Wirkstoff (berechnet als wasserfreies Ipsapironhydrochlorid) von 10 : 10

das Verhältnis der Masse wirkstoffüberzogener Pellets zur Masse an Diffusionslack (ohne Weichmacher) 100 : 6 bis 100 : 21

35 und das Verhältnis der Masse an Diffusionslack zur eingesetzten Masse an Weichmacher 100 : 5 bis 100 : 60, bevorzugt 100 : 20 bis 100 : 45.

Es ist zu berücksichtigen, daß Teile des eingesetzten Weichmachers während des Lackierens und Nachtemperns abdunsten können. So werden nach Auftrag von 8,5 % Aquacoat®-Trockensubstanz beispielsweise nur noch etwa 86 % der theoretischen Triacetin-Menge gefunden, nach einstündigem Nachtempern bei 70 °C in der Wirbelschicht nur noch etwa 15 % der theoretischen Triacetin-Menge.

40 Bei Änderung der genannten Randbedingungen ist eine Veränderung der erfindungsgemäßen Beschichtungsmenge an Diffusionslack erforderlich. So ist beispielsweise eine höhere Beschichtungsmenge erforderlich, wenn die relative Neutralpelletmenge erhöht wird, die Menge Hydroxypropylmethylcellulose erhöht wird oder der Triacetin-Anteil verringert wird. Eine niedere Beschichtungsmenge ist erforderlich, wenn die relative Neutralpelletmenge erniedrigt wird, die Menge Hydroxypropylmethylcellulose erniedrigt wird oder der Triacetinanteil erhöht wird.

Die erfindungsgemäßen Diffusionspellets können beispielsweise hergestellt werden, indem man mikrofeines Ipsapironhydrochloridhydrat und gegebenenfalls eine physiologisch verträgliche Säure in Wasser suspendiert bzw. löst und mit einer konzentrierten Methylhydroxypropylcellulose-Lösung verdickt. Die so erhaltene Suspension wird in einer Wirbelschichtanlage in einem Sprühprozeß auf Neutralpellets aufgezogen. Es folgt die Beschichtung der Pellets mit einer Diffusionsmembran durch Aufsprühen beispielsweise einer wäßrigen Ethylcellulosedispersion, die einen geeigneten, physiologisch verträglichen Weichmacher enthält. Die Pellets werden anschließend bei Temperaturen von 50-125 °C, vorzugsweise 60-110 °C getempert. Dabei führen höhere Temperaturen der Temperung dazu, daß zur Erzielung der erfindungsgemäßen Freisetzungsrates eher niedere Lackauftragsmengen ausreichen und die entstehenden Pellets bei Lagerung physikalisch stabiler sind. Die Dicke der Diffusionsmembran, Weichmachertyp, Weichmachermenge und Pelletgröße werden so gewählt, daß eine Freisetzungsgeschwindigkeit von 80 % des Ipsapiron in 5-13 Stunden resultiert und in den ersten beiden Stunden weniger als 35 % der Dosis abgegeben wird. Die einer

Tagesdosis von beispielsweise 10 mg, 20 mg, 30 mg oder 40 mg Ipsapiron entsprechende Menge Pellets wird in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.

Neben der beschriebenen Beschichtung von Neutralpellets sind auch andere Methoden der Pelletherstellung gangbar wie das Extrusions-/Spheronizer-Verfahren, die Rotorgranulation oder die Tablettierung.

5 Außerdem bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneizubereitungen in Form von Erosionstabletten. Diese Tabletten sind dadurch gekennzeichnet, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen sowie Tablettierhilfsstoffen, eine bestimmte Menge an wasserlöslichen, hydrogelbildenden Polymeren enthalten, wobei diese Polymere eine Viskosität von mindestens 150 mPa · s (gemessen als 2 %ige wäßrige Lösung bei 20 °C) haben müssen.

10 Übliche Hilfs- und Trägerstoffe sind beispielsweise Laktose, mikrokristalline Cellulose, Mannit oder Calciumphosphate.

Übliche Tablettierhilfsmittel sind beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum oder hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®).

15 Als wasserlösliche, hydrogelbildende Polymere werden bevorzugt Hydroxypropylcellulose, aber auch Hydroxypropylmethylcellulosen, Methylcellulosen, Carboxymethylcellulose, Alginate, Galaktomannane, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäuren oder Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat eingesetzt.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Hydroxypropylcellulose.

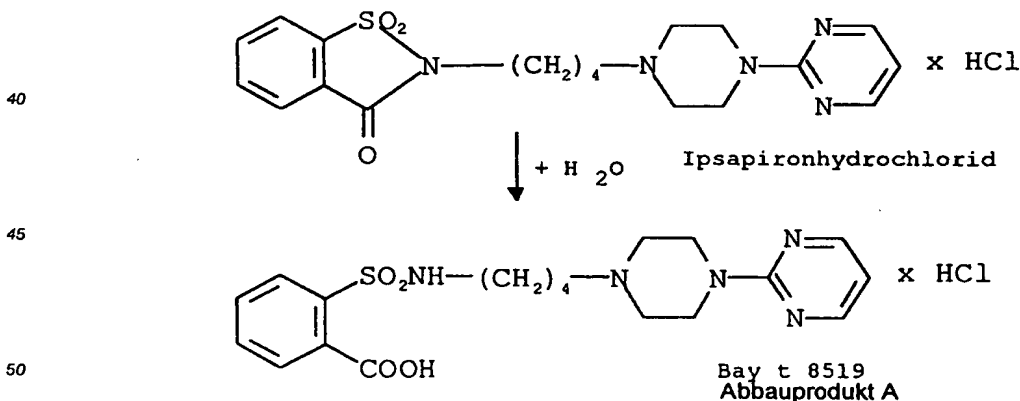
20 Hierbei sollten die erfindungsgemäßen Erosionstabletten mindestens 50 mg eines Hydroxypropylcellulose Typs bezogen auf die Masse einer Tablette enthalten, dessen Viskosität (gemessen als 2 %ige wäßrige Lösung bei 20 °C) mindestens 150 mPa · s beträgt.

Diese Angaben gelten für Hydroxypropylcellulosen mit einem Hydroxypropoxygruppen-Anteil von 53-78 % und einer Partikelgröße von 99 % < 150 µm, 20-35 % 150-63 µm, 50-60 % 63-38 µm und 15-25 % < 38 µm. Bei Abweichung davon ist eine Anpassung der erfindungsgemäßen Menge erforderlich.

25 Die erfindungsgemäßen Tabletten können beispielsweise hergestellt werden, indem man Ipsapironhydrochloridhydrat in einer Hydroxypropylcelluloselösung suspendiert. Die Suspension wird verwendet, um eine Pulvermischung hydrophiler Gelbildner, beispielsweise Hydroxypropylcellulosen einer oder mehrerer Viskositätsstufen, im Wirbelschichtgranulator zu granulieren. Dabei wird die Menge und Viskositätsstufe der Hydroxypropylcellulose(n) so gewählt, daß Tabletten der erfindungsgemäßen mittleren Freisetzungsgeschwindigkeit und initialen Freisetzungsrates resultieren. Das trockene Granulat wird gesiebt, gegebenenfalls 30 mit einer physiologisch verträglichen Säure und danach mit einem Schmiermittel wie Magnesiumstearat vermischt, tablettiert und gegebenenfalls noch lackiert.

Ein weiteres, erhebliches Problem bei der Formulierung von Ipsapiron stellt dessen Instabilität dar. Unter äußeren Einflüssen wie Temperatur und Feuchte reagiert der Wirkstoff wie folgt:

35



Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dabei sehr erheblich. So wurde gefunden, daß eine Lösung von 6,7 mg 55 Ipsapironhydrochlorid in 100 ml Phosphatpuffer pH 6,8 nach 24 Stunden bei 37 °C sich bereits zu 29 % zersetzt hat. Diese Reaktion kann auch in langsam freisetzenden Arzneiformen stattfinden, so daß während der Magen-Darm-Passage Anteile des Wirkstoffes abgebaut werden, bevor sie zur Resorption gelangen. Als Folge tritt eine erniedrigte Bioverfügbarkeit ein.

Dieselbe Abbaureaktion führt auch zu Instabilität bei Lagerung. So zeigt die Tablette des Vergleichsbeispiels 1 nach einer Lagerung über 6 Monate bei 40 °C zu 2,23 % (bez. auf Wirkstoffgehalt) das Abbauprodukt A.

Es wurde nun gefunden, daß diese Abbaureaktion ohne andersartige Nachteile vermieden werden kann, wenn der Ipsapiron-Arzneiform eine physiologisch verträgliche Säure oder sauer reagierende Salze wie Kaliumhydrogentartrat, Adipinsäure, Ascorbinsäure, Asparaginsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Maleinsäure, Natriumdihydrogencitrat, Natriumdihydrogenphosphat, Polyacrylsäure, Sorbinsäure, Stearinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure oder Kombinationen davon zugesetzt werden. Besonders bevorzugt sind dabei Säuren mit einer Löslichkeit in Wasser von weniger als 10 % (bei 20 °C) wie Adipinsäure, Asparaginsäure, Benzoesäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Kaliumhydrogentartrat, Bernsteinsäure und Stearinsäure.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Bioverfügbarkeit (Tabelle 1) zeigen, daß dadurch erhebliche Einbrüche der Bioverfügbarkeit gegenüber der schnell freisetzenen Tablette (Beispiel Nr. 1) in allen Fällen (Beispiele Nr. 2-6) vermieden werden konnten. Ferner wurden Kapseln mit Pellets des Beispiels Nr. 6 über 6 Monate bei 40 °C eingelagert. Dabei wurde das Abbauprodukt A nur noch zu 0,22 % gebildet, was einer Reduktion auf ein Zehntel des Wertes der nicht stabilisierten Formulierung des Vergleichsbeispiels 1 entspricht.

Zur Demonstration der Effektivität der erfindungsgemäßen Arzneiform wurden erfindungsgemäße und andere Retardarzneiformen von Ipsapiron jeweils 6-8 freiwilligen, gesunden Probanden verabreicht und Dauer des Plasmaspiegels sowie Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer schnell freisetzenen Ipsapiron-Tablette gemessen (Abbildung 1).

Die erfindungsgemäße Zubereitung des Beispiels Nr. 6 zeigt die überraschende Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Ipsapiron um 24,4 % im Vergleich zu einer nicht retardierten Standardtablette. Wie Fig. 1 zeigt, wird beispielsweise eine Plasmakonzentration von 2 µg/l über 24 Stunden nach einer einzigen Kapsel-Einnahme aufrechterhalten.

Die Retardzubereitungen aus Beispiel 2 und 3 erfüllen die erfindungsgemäßen Kriterien nicht. Deren Bioverfügbarkeit liegt entsprechend dem bislang beschriebenen Stand der Technik mit Werten von 78 und 85 % unter der Bioverfügbarkeit der schnell freisetzenen Tablette.

Die Zubereitungen aus Beispiel 4 und 5 liegen in ihren Freisetzungseigenschaften im Grenzbereich der erfindungsgemäßen Kriterien. Dementsprechend ist deren Bioverfügbarkeit zwar noch erhöht, aber in geringerem Umfang.

Vergleicht man die erfindungsgemäße Retardzubereitung aus Beispiel 6 mit einer üblichen Retardzubereitung entsprechend dem bislang bekannten Stand der Technik (Beispiel 2), so gelang eine für die Therapie außerordentlich bedeutende Erhöhung der Bioverfügbarkeit um fast 60 %.

Beispiele:

Beispiel 1

Schnell freisetzende Tablette / Stand der Technik

Zusammensetzung pro Tablette:

	GRANULAT:	
45	Ipsapiron hydrochlorid	10,0 mg
	Lactose	107,6 mg
	Avicel	48,0 mg
	Maisstärke	11,0 mg
50	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	2,8 mg

	NACHMISCHUNG:	
55	Magnesiumstearat	0,6 mg

LACKHÜLLE:	
HPMC	3,3 mg
Polyethylenglykol (PEG)	1,1 mg
Titandioxid	1,1 mg

5

Ipsapironhydrochlorid, Lactose, Avicel und Maisstärke werden pulverförmig gemischt und mit wäßriger HPMC-Lösung granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Es folgt die Verpressung zu Tabletten und Lackierung mit einer wäßrigen Dispersion von Titandioxid, PEG und HPMC.

10

Beispiel 2

15

Retardtablette / Kriterien der Erfindung nicht erfüllend

Zusammensetzung pro Tablette:

GRANULAT:	
Ipsapironhydrochloridhydrat	10,62 mg
HPC 8 mPa • s	109,7 mg
HPC 300 mPa • s	45,0 mg
Bernsteinsäure	5,0 mg

20

25

NACHMISCHUNG:	
Magnesiumstearat	0,3 mg

30

LACKHÜLLE:	
HPMC	3,3 mg
PEG 4000	1,1 mg
Titandioxid	1,1 mg

35

Ipsapironhydrochloridhydrat wird in einer wäßrigen Lösung eines HPC 300 mPa • s-Anteils suspendiert. Das restliche HPC 300 mPa • s und HPC 8 mPa • s werden im Wirbelschichtgranulator mit dieser Suspension granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt, mit Magnesiumstearat gemischt, zu Tabletten von 8 mm Durchmesser verpreßt und lackiert.

40

Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 40 % in 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 6 Stunden.

45

Beispiel 3**Retardpellet / Kriterien der Erfindung nicht erfüllend**

50

Zusammensetzung pro Kapsel:

55

PELLETKERN:

5	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	40,0 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	10,62 mg
	Kaliumhydrogentartrat	10,0 mg
10	HPMC	5,0 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

15	AQUACOAT® ECD30-	15,09 mg
	Trockensubstanz	
	Triacetin, eingesetzte Menge	5,03 mg

20	Hartgelatinekapsel	
	Kapsel Gr. 4	39,0 mg

25 Ipsapironhydrochloridhydrat und Kaliumhydrogentartrat werden in wäßriger HPMC-Lösung suspendiert und in der Wirbelschicht auf Neutralpellets aufgesprüht. Eine wäßrige Aquacoat®-Triacetin-Dispersion wird aufgesprüht. Die Masse der aufgesprühten Diffusionsmembran beträgt (berechnet als Aquacoat®-Trockensubstanz) 23 % der Masse der nicht umhüllten Pellets. Der Aufsprühprozeß wird dreimal unterbrochen und die Pellets jeweils 1 Stunde bei 60 °C getrocknet. Die überzogenen Pellets werden über 1 Stunde bei 60 °C nachgetempert und in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

30 Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 3 % in 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 14 Stunden.

Beispiel 4

35 **Erfinderische Retardtablette**

Zusammensetzung pro Tablette:

40	GRANULAT:	
	Ipsapironhydrochloridhydrat	10,62 mg
	HPC 300 mPa • s	154,1 mg
45	Bernsteinsäure	5,0 mg

	NACHMISCHUNG:	
50	Magnesiumstearat	0,3 mg

55	LACKHÜLLE:	
	HPMC	3,3 mg
	PEG 4000	1,1 mg
	Titandioxid	1,1 mg

Für eine Charge Tabletten werden eingewogen:

1.	HPC 300 mPa • s	1,5 g
2.	Wasser	348,8 g
HPC 300 mPa • s wird in Wasser gelöst.		
3.	Ipsapironhydrochlorid mikronisiert	60,0 g
Ipsapironhydrochlorid wird in der HPC-M-Lösung suspendiert. Man erhält die Granulationsflüssigkeit.		
4.	HPC 300 mPa • s	923,1 g
5.	Bernsteinsäure	30,0 g
Die Mischung von HPC 300 mPa • s und Bernsteinsäure wird im Wirbelschichtgranulator durch Einsprühen der Granulationsflüssigkeit granuliert.		
6.	Magnesiumstearat	1,8 g
Das Magnesiumstearat wird mit dem getrockneten und gesiebten Granulat gemischt. Die Mischung wird auf einer Tablettenmaschine zu Tabletten von 8 mm Durchmesser (12 mm Wölbungsradius) und von 170 mg Gewicht verpreßt.		
7.	Wasser 85-95 °C	1270,0 g
8.	Polyethylenglykol 4000	30,0 g
9.	HPMC	90,0 g
PEG 4000 wird in heißem Wasser gelöst. Danach wird darin HPMC gelöst.		
10.	Wasser	635,0 g
11.	Titandioxid	30,0 g
Titandioxid wird in Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit der HPMC-PEG 4000-Lösung vereinigt und bis zur Erzielung des vorgeschriebenen Lackauftrages auf die Tabletten aufgesprüht.		

Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 32 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 10 Stunden.

Beispiel 5

Erfinderisches Retardpellet

Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

5	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	40,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	10,62 mg
	Mikrofeines Kaliumhydrogentartrat	10,00 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	5,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

15	AQUACOAT® Trockensubstanz	5,577 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	1,859 mg

20	Hartgelatinekapsel	
	Kapsel Gr. 4	39,00 mg

Für eine Charge von 62.500 Retardkapseln werden eingewogen:

25	1.	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	2.500,00 g
	2.	Ipsapiron HCl-hydrat	663,75 g
	3.	Kaliumhydrogentartrat	625,00 g
	4.	Methylhydroxypropylcellulose	312,50 g
30	5.	gereinigtes Wasser zur Herstellung der Beschichtungssuspension, das während des Prozesses verdampft wird.	5.300,00 g

Ipsapiron HCl und Kaliumhydrogentartrat werden in einer Teilmenge der angegebenen Menge Wasser suspendiert. Methylhydroxypropylcellulose wird in dem restlichen Wasser gelöst, beide Teilansätze vereinigt und vermischt. Diese Suspension wird in einer Wirbelschichtanlage durch einen Sprühprozess homogen auf den Neutralpellets verteilt.

Ferner werden eingewogen:

40	6.	Ethylcellulose, wäßrige Dispersion 30 % (Aquacoat®)	1.161,88 g
	7.	Triacetin	116,19 g
	8.	gereinigtes Wasser zur Herstellung der Lacksuspension, das während des Prozesses verdampft wird.	1.045,69 g

45 Aquacoat® ECD 30 und Triacetin werden in der angegebenen Menge Wasser suspendiert. Mit dieser Lackdispersion werden die Wirkstoffpellets in einem Wirbelschichtprozess überzogen. Nach der Lackierung werden die Pellets im Trockenschrank 1 Stunden bei 60 °C getempert.

Als In-Prozess-Kontrolle werden der Gehalt und die Freisetzung bestimmt, so daß gegebenenfalls durch eine Nachlackierung das erfindungsgemäße Freisetzungsfenster erreicht werden kann.

50 Aus der Gehaltsbestimmung wird die endgültige Füllmenge der Kapseln bestimmt. Die 10 mg Ipsapiron HCl entsprechende Menge Pellets wird in Hartgelatinekapseln der Größe 4 abgefüllt.

Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 22 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 5 Stunden.

55

Beispiel 6

Erfinderisches Retardpellet

5 Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

10	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	40,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	10,62 mg
	Mikrofeines Kaliumhydrogentartrat	10,00 mg
15	Hydroxypropylmethylcellulose	5,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

20	AQUACOAT® Trockensubstanz	12,47 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	4,11 mg

25	Hartgelatinekapsel	
	Kapsel Gr. 4	39,00 mg

30 Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 6,6 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 10 Stunden.
 Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch wird das Aufsprühen der Aquacoat/Triacetin-Dispersion zweimal unterbrochen und die Pellets jeweils 1 Stunde bei 60 °C getrocknet.

35 **Beispiel 7**

Erfinderisches Retardpellet

40 Zusammensetzung pro Kapsel:

45

50

55

PELLETKERN:

5	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	120,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	31,86 mg
	Mikrofeines Kaliumhydrogentartrat	30,00 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	15,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

15	AQUACOAT® Trockensubstanz	17,72 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	5,85 mg

Hartgelatinekapsel

20

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden die Pellets nach der Lackierung über 4 Stunden bei 65 °C getempert.

Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 3,5 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 9 Stunden.

25

Beispiel 8**Erfinderisches Retardpellet**

30

Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

35	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	80,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	21,24 mg
	Mikrofeines Kaliumhydrogentartrat	20,00 mg
40	Hydroxypropylmethylcellulose	10,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

45	AQUACOAT® Trockensubstanz	18,37 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	6,06 mg

50

Hartgelatinekapsel

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden die Pellets nach der Lackierung über 1 Stunde bei 60 °C getempert.

Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 4,2 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 9 Stunden.

Beispiel 9**Erfinderisches Retardpellet**

5 Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

10	Neutralpellets 0,5 - 0,6 mm	80,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	21,24 mg
	Kaliumhydrogentartrat	20,00 mg
15	Hydroxypropylmethylcellulose	5,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

20	AQUACOAT® Trockensubstanz	12,62 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	4,21 mg

Hartgelatinekapsel

25

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben.

Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 8 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 11 Stunden.

30

Beispiel 10**Erfinderisches Retardpellet**

35 Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

40	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	160,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	42,48 mg
	Kaliumhydrogentartrat	40,00 mg
45	Hydroxypropylmethylcellulose	20,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

50	AQUACOAT® Trockensubstanz	21,00 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	6,93 mg

55

Hartgelatinekapsel

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden die Pellets nach der Lackierung über 1 Stunde bei 65 °C in der Wirbelschicht getempert.

Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 19 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 7 Stunden.

Beispiel 11

Erfinderische Retardtablette

Zusammensetzung pro Tablette:

UNLACKIERTE TABLETTE:	
Ipsapironhydrochloridhydrat	21,24 mg
HPC 8 mPa • s	49,60 mg
HPC 300 mPa • s	141,10 mg
Bernsteinsäure	7,50 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg

LACKHÜLLE:	
HPMC	3,60 mg
PEG 4000	1,20 mg
Titandioxid	1,20 mg

Es werden Tabletten von 226 mg mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Wölbungsradius von 15 mm wie in Beispiel 4 beschrieben hergestellt. Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 29 % in den ersten 2 Stunden und die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 12 Stunden.

Beispiel 12

Erfinderische Retardtablette

Zusammensetzung pro Tablette:

UNLACKIERTE TABLETTE:	
Ipsapironhydrochloridhydrat	21,24 mg
HPC 300 mPa • s	190,70 mg
Bernsteinsäure	7,50 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg

LACKHÜLLE:	
HPMC	3,60 mg
PEG 4000	1,20 mg
Titandioxid	1,20 mg

Es werden Tabletten von 226 mg mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Wölbungsradius von 15 mm wie in Beispiel 4 beschrieben hergestellt. Die initiale Freisetzungsrates der Arzneiform beträgt 29 % in den ersten 2 Stunden und die mittlere Freisetzungsrates 80 % in 12 Stunden.

Beispiel 13**Erfinderische Retardtablette**

5 Zusammensetzung pro Tablette:

UNLACKIERTE TABLETTE:	
Ipsapironhydrochloridhydrat	31,86 mg
HPC 8 mPa • s	195,70 mg
HPC 300 mPa • s	58,60 mg
Bernsteinsäure	12,50 mg
Magnesiumstearat	0,7 mg

10

15

20

LACKHÜLLE:	
HPMC	4,20 mg
PEG 4000	1,40 mg
Titandioxid	1,40 mg

Es werden Tabletten von 307 mg mit einem Durchmesser von 10 mm und einem Wölbungsradius von 15 mm wie in Beispiel 4 beschrieben hergestellt. Die initiale Freisetzungsrate der Arzneiform beträgt 35 % in den ersten 2 Stunden und mittlere Freisetzungsrate 80 % in 7,5 Stunden.

25

Beispiel 14**Erfinderische Retardtablette**

30

Zusammensetzung pro Tablette:

UNLACKIERTE TABLETTE:	
Ipsapironhydrochloridhydrat	31,86 mg
HPC 300 mPa • s	254,90 mg
Bernsteinsäure	12,50 mg
Magnesiumstearat	0,7 mg

35

40

45

LACKHÜLLE:	
HPMC	4,20 mg
PEG 4000	1,40 mg
Titandioxid	1,40 mg

Es werden Tabletten von 307 mg mit einem Durchmesser von 10 mm und einem Wölbungsradius von 15 mm wie in Beispiel 4 beschrieben hergestellt. Die initiale Freisetzungsrate der Arzneiform beträgt 28 % in den ersten 2 Stunden und die mittlere Freisetzungsrate 80 % in 13 Stunden.

50

Beispiel 15**Erfinderisches Retardpellet**

55

Zusammensetzung pro Kapsel:

PELLETKERN:

5	Neutralpellets 0,85 - 1,00 mm	80,00 mg
	Ipsapironhydrochloridhydrat	21,24 mg
	Mikrofeines Kaliumhydrogentartrat	20,00 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	10,00 mg

DIFFUSIONSMEMBRAN:

15	AQUACOAT® Trockensubstanz	18,36 mg
	Triacetin, eingesetzte Menge	6,00 mg

Hartgelatinekapsel

20 Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden die Pellets nach der Lackierung über 2 Stunden bei 65 °C getempert.

Die initiale Freisetzungsrage der Arzneiform beträgt 5 % in den ersten 2 Stunden, die mittlere Freisetzungsrage 80 % in 12 Stunden.

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 1

Beispiel Nr.	1	2	3	4	5	6
Art der Retardierung	keine	Erosionstablette	Diffusionspellet	Erosionstablette	Diffusionspellet	Diffusionspellet
Pellets:	-	-	23 %	-	8,5 %	19 %
Beschichtungsmenge mit Diffusionslack						
Erosionstablette:	-	46,2 mg	-	154,1 mg	-	-
Gehalt an Hydroxypropylcellulose						
300 mPa · s						
Initiale Freisetzungsrates*	-	40 %/2 h	4 %/72 h	32 %/2 h	22 %/2 h	7 %/2 h
(nach 2 Stunden)						
Mittlere Freisetzungsrates*	-	80 %/6 h	80 %/14 h	80 %/10 h	80 %/5 h	80 %/10 h
Relative Bioverfügbarkeit	100 %	78,3 %	85,2 %	107,3 %	117,9 %	124,4 %

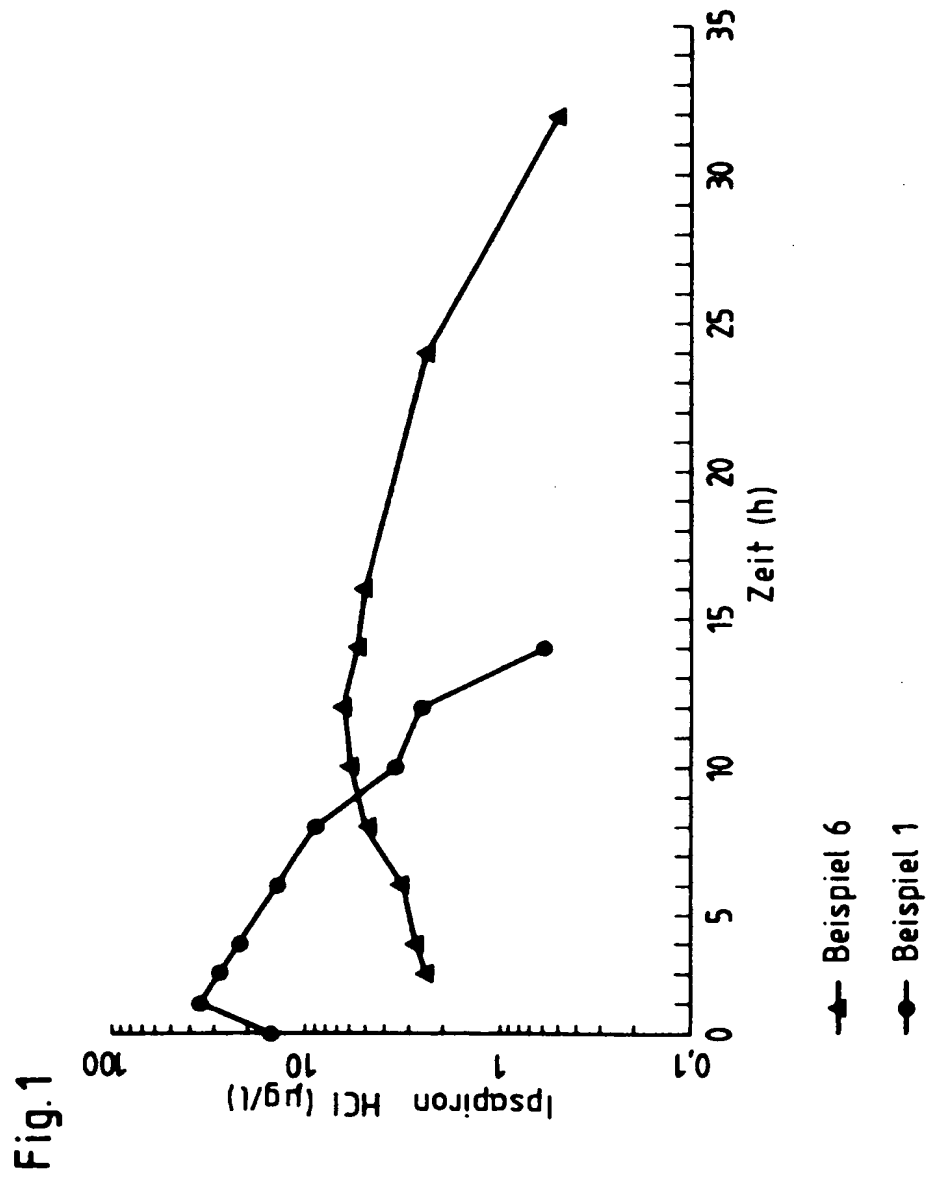
* USP paddle-Methode, 900 ml 0.1 N-Salzsäure, 75 Umdrehungen pro Minute

55 Patentansprüche

1. Ipsapiron-Arzneizubereitung mit einer mittleren Freisetzungsrates zwischen 80 %/5 Stunden bis 80 %/13 Stunden und einer initialen Freisetzungsrates von weniger als 35 % Ipsapiron in den ersten beiden

Stunden der Freisetzung.

2. Ipsapiron-Arzneizubereitung nach Anspruch 1 in Form von diffusionskontrollierten Pellets oder von Tabletten.
3. Diffusionskontrollierte Pellets nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mit einer Mischung aus Wirkstoff und Bindemittel überzogenen Neutralpellets bestehen, die mit einer Diffusionsschicht überzogen ist.
4. Diffusionskontrollierte Pellets nach Anspruch 2 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Diffusionsschicht aus einem üblichen Diffusionslack und einem üblichen Weichmacher besteht.
5. Diffusionskontrollierte Pellets nach Anspruch 2 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Hydroxypropylmethylcellulose, als Diffusionslack Aquacoat® und als Weichmacher Triacetin verwendet wird.
6. Verfahren zur Herstellung von diffusionskontrollierten Pellets nach Anspruch 2 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff gegebenenfalls mit Zusatzstoffen in Wasser suspendiert oder löst, mit einer Lösung eines Bindemittels verdickt, diese Suspension auf Neutralpellets aufzieht und diese beschichteten Pellets mit einer Mischung aus Diffusionslack und Weichmachern überzieht.
7. Tabletten nach Anspruch 2 enthaltend neben dem Wirkstoff und üblichen Tablettierhilfsmitteln wasserlösliche, hydrogelbildende Polymere.
8. Tablette nach Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß sie neben dem Wirkstoff mindestens 50 mg Hydroxypropylcellulose einer Viskosität von mindestens 150 mPa · s enthält.
9. Ipsapiron-Arzneizubereitungen nach Anspruch 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich eine physiologisch verträgliche Säure enthalten.
10. Verwendung von Ipsapiron-Arzneiformen nach Anspruch 1 bis 9 zur Behandlung von Angstzuständen und Depression.





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 8571

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
Y	DATABASE WPI Week 9304, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-032652 (04) * Zusammenfassung * & JP-A-04 360 826 (BAYER YAKUHIN KK) 14. Dezember 1992 ---	1-10	A61K31/505 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/50
Y	DATABASE WPI Week 9225, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-200732 (25) * Zusammenfassung * & DD-A-297 767 (BAYER AG) 23. Januar 1992 ---	1-10	
Y	EP-A-0 386 440 (BAYER AG) * Ansprüche * -----	1-10	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 22. September 1994	Prüfer Scarponi, U
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

U013469-7
S.N. 09/856,282 Group No. 1614

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



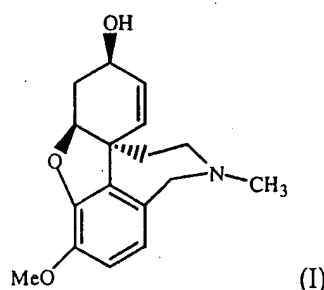
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷: A61K 31/55, A61P 25/28, A61K 9/54	A1	(11) International Publication Number: WO 00/38686 (43) International Publication Date: 6 July 2000 (06.07.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/10257 (22) International Filing Date: 20 December 1999 (20.12.99) (30) Priority Data: 98204447.1 24 December 1998 (24.12.98) EP (71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Patent Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MCGEE, John, Paul [GB/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). GILIS, Paul, Marie, Victor [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE WEER, Marc, Maurice, Germain [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE CONDÉ, Valentin, Florent, Victor [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE BRUIJN, Herman, Johannes, Catherina [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN DYCKE, Frederic, Anne, Rodolf [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).	(74) Agent: QUAGHEBEUR, Luc; Janssen Pharmaceutica N.V., Patent Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, BE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: CONTROLLED RELEASE GALANTAMINE COMPOSITION (57) Abstract The present invention is concerned with controlled release compositions for oral administration comprising galantamine; and with processes of preparing such controlled release compositions.		

CONTROLLED RELEASE GALANTAMINE COMPOSITION

The present invention is concerned with controlled release compositions for oral
5 administration comprising galantamine ; and with processes of preparing such
controlled release compositions.

Galantamine (I), a tertiary alkaloid, has been isolated from the bulbs of the Caucasian
snowdrops *Galanthus woronowi* (Proskurnina, N. F. and Yakoleva, A. P. 1952,
10 Alkaloids of *Galanthus woronowi*. II. Isolation of a new alkaloid. (In Russian.) Zh.
Obschchei Khim. (J. Gen. Chem.) 22, 1899-1902). It has also been isolated from the
common snowdrop *Galanthus nivalis* (Boit, 1954).



The chemical name of galantamine is [4aS-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-
15 hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepin-6-ol ; both
the base compound and its hydrobromide are laevorotatory. Galantamine is a well-
known acetylcholinesterase inhibitor which is active at nicotinic receptor sites but not
on muscarinic receptor sites. It is capable of passing the blood-brain barrier in humans,
and presents no severe side effects in therapeutically effective dosages.

20 Galantamine has been used extensively as a curare reversal agent in anaesthetic practice
in Eastern bloc countries (cf. review by Paskow, 1986) and also experimentally in the
West (cf. Bretagne and Valetta, 1965; Wislicki, 1967; Consanitis, 1971).

25 Galantamine has been marketed by Waldheim (Sanochemia Gruppe) as NivalinTM in
Germany and Austria since the 1970s for indications such as facial neuralgia.

The use of galantamine or an analogue or a pharmaceutically acceptable acid addition
salt thereof for the preparation of a medicament for treating Alzheimer's Dementia
30 (AD) and related dementias has been described in EP-0,236,684 (US-4,663,318). This
patent only has a generic disclosure of possible dosage forms of galantamine.

CA-1,326,632 generically discloses slow release formulations of galantamine.

The use of galantamine for treating alcoholism and the administration via a transdermal therapeutic system (TTS) or patch is disclosed in EP-0,449,247 and WO-94/16707.

5 Similarly, the use of galantamine in the treatment of nicotine dependence using administration via a transdermal therapeutic system (TTS) or patch is disclosed in WO-94/16708. Treatment of nerve gas poisoning is disclosed in DE-4,342,174.

10 A number of applications by E. Snorrason disclose the use of galantamine, analogues thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of medicaments for treating mania (US-5,336,675), chronic fatigue syndrome (CFS) (EP-0,515,302 ; US-5,312,817), the negative effects of benzodiazepine treatment (EP-0,515,301) and the treatment of schizophrenia (US-5,633,238). In these applications and patents, e.g. in US-5,312,817, a number of immediate release tablet
15 formulations of galantamine hydrobromide are given.

WO-97/47304 discloses fast-dissolving or immediate release tablets of galantamine prepared by direct compression. These and other art-known immediate release tablets are administered twice (b.i.d.) or thrice (t.i.d.) daily with an interval of 8 hours. The
20 plasma levels of the active ingredient typically raise sharply (early T_{max} and relatively high C_{max}) and decline rapidly (deep trough after about 6 to 8 hours).

Therapy with galantamine can be considered optimal when effective plasma levels are reached when required. In addition, peak values (C_{max}) should be as low and level as
25 possible so as to reduce the incidence and severity of possible side effects. The foregoing requirements not only apply upon single dose administration, but also upon repeated dose administration (until a steady-state condition is reached). In particular, when treating a patient suffering from Alzheimer's Disease, optimum efficacy is expected when effective plasma levels are maintained during daytime; during nighttime
30 galantamine plasma levels probably may be lower. For the treatment of other conditions, for example for treating sleep disordered breathing such as snoring and apnoea (WO-97/22339), one may wish to attain the reverse situation, namely to have effective plasma levels during the night, and lower levels during daytime. For the benefit of the patient and the caretakers, a pharmaceutical dosage form that has to be
35 administered once daily only and yields effective plasma levels for eight hours (nighttime) to 16 hours (daytime) would be highly desirable.

The present invention relates to a controlled release formulation containing galantamine

as the active ingredient, characterized in that it comprises particles comprising galantamine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, a water soluble pharmaceutically acceptable excipient and optionally other pharmaceutically acceptable excipients, said particles being coated by a release rate controlling membrane coating.

- 5 Dosage forms comprising a therapeutically effective amount of said controlled release formulations can be administered orally to a patient once daily. In preferred dosage forms, part of the galantamine is present in an immediate release form, for example, as particles lacking a release rate controlling membrane coating, or as immediate release minitabets, or as as a topcoat on the controlled release formulation.

10

Preferably, the formulations according to the present invention comprise galantamine in the form of galantamine hydrobromide (1:1).

- 15 The water soluble excipient can conveniently be a film forming polymer. Useful water soluble film forming polymers are polymers that have an apparent viscosity of 1 to 100 mPa.s when dissolved in a 2 % aqueous solution at 20°C solution. For example, the water soluble polymer can be selected from the group comprising

- alkylcelluloses such as methylcellulose,
- hydroxyalkylcelluloses such as hydroxymethylcellulose,
- 20 - hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxybutylcellulose,
- hydroxyalkyl alkylcelluloses such as hydroxyethyl methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose,
- carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcellulose,
- alkali metal salts of carboxyalkylcelluloses such as sodium carboxymethyl-
- 25 - cellulose,
- carboxyalkyl alkylcelluloses such as carboxymethyl ethylcellulose,
- carboxyalkylcellulose esters,
- starches,
- pectines such as sodium carboxymethylamylopectine,
- 30 - chitine derivates such as chitosan,
- polysaccharides such as alginic acid, alkali metal and ammonium salts thereof, carrageenans, galactomannans, traganth, agar-agar, gummi arabicum, guar gummi and xanthan gummi,
- polyacrylic acids and the salts thereof,
- 35 - polymethacrylic acids and the salts thereof, methacrylate copolymers,
- polyvinylalcohol,
- polyvinylpyrrolidone, copolymers of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate

- polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide.

Non-enumerated polymers which are pharmaceutically acceptable and have appropriate physico-chemical properties as defined hereinbefore are equally suited for preparing

5 particles according to the present invention.

Preferred water-soluble polymers are for example hydroxypropyl methylcellulose (Methocel®, Pharmacoat®), polymethacrylate (Eudragit E®), hydroxypropylcellulose (Klucel®), or a polyvidone. Especially preferred water-soluble polymers are

10 hydroxypropyl methylcelluloses or HPMC. Said HPMC contains sufficient hydroxypropyl and methoxy groups to render it water-soluble. HPMC having a methoxy degree of substitution from about 0.8 to about 2.5 and a hydroxypropyl molar substitution from about 0.05 to about 3.0 are generally water-soluble. Methoxy degree of substitution refers to the average number of methyl ether groups present per

15 anhydroglucose unit of the cellulose molecule. Hydroxypropyl molar substitution refers to the average number of moles of propylene oxide which have reacted with each anhydroglucose unit of the cellulose molecule. Hydroxypropyl methylcellulose is the United States Adopted Name for hypromellose (see Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, page 1435). Preferably hydroxypropyl methylcellulose

20 with low viscosity, i.e. about 5 mPa.s, is used, e.g. hydroxypropyl methylcellulose 2910 5 mPa.s. In the four digit number "2910", the first two digits represent the approximate percentage of methoxyl groups and the third and fourth digits the approximate percentage composition of hydroxypropoxyl groups. 5 mPa.s is a value indicative of the apparent viscosity of a 2 % aqueous solution at 20°C.

25 Suitable HPMC include those having a viscosity from about 1 to about 100 mPa.s, in particular form about 3 to about 15 mPa.s, preferably about 5 mPa.s. The most preferred type of HPMC having a viscosity of 5 mPa.s., is the commercially available HPMC 2910 5 mPa.s. An equally preferred type of HPMC is admixed with

30 polyethylene glycol 400, commercially available from Colorcon (UK) as Opadry™ OY-7240 clear.

The weight-by-weight ratio of drug : polymer is in the range of 17 : 1 to 1 : 5, preferably 10 : 1 to 1 : 3. In the case of (galantamine.HBr) : (HPMC 2910 5 mPa.s),

35 said ratio may range from about 10 : 1 to about 1 : 3, and optimally is from 7 : 1 to 1 : 2. The weight-by-weight ratio of galantamine.HBr to other water-soluble polymers may be determined by a person skilled in the art by straightforward experimentation. The lower limit is determined by practical considerations.

In particular the present invention is concerned with particles which comprise (a) a central, rounded or spherical core, (b) a layer or a coating film of a water-soluble polymer and galantamine hydrobromide (1:1), (c) optionally a seal-coating polymer layer and (d) a release rate controlling membrane coating. The core has a diameter of
5 about 250 to about 1,180 μm (16-60 mesh), preferably of about 600 to about 1,180 μm (16-30 mesh).

Pellets, beads or cores of the dimensions mentioned herein can be obtained by sieving
10 through nominal standard test sieves as described in the CRC Handbook, 64th ed., page F-114. Nominal standard sieves are characterized by the mesh/hole width (μm), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler® (mesh) or BS 410 (mesh) standard values. Throughout this description and the claims, particle sizes are designated by reference to the mesh/hole width in μm and to the corresponding Sieve No in the ASTM E11-70
15 standard.

Materials suitable for use as cores in the particles according to the present invention are manifold, provided that said materials are pharmaceutically acceptable and have appropriate dimensions (about 16-60 mesh) and firmness. Examples of such materials
20 are polymers e.g. plastic resins; inorganic substances, e.g. silica, glass, hydroxyapatite, salts (sodium or potassium chloride, calcium or magnesium carbonate) and the like; organic substances, e.g. activated carbon, acids (citric, fumaric, tartaric, ascorbic and the like acids), and saccharides and derivatives thereof. Particularly suitable materials are saccharides such as sugars, oligosaccharides, polysaccharides and their derivatives,
25 for example, glucose, rhamnose, galactose, lactose, sucrose, mannitol, sorbitol, dextrin, maltodextrin, cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, starches (maize, rice, potato, wheat, tapioca) and the like saccharides.

A particularly preferred material suitable for use as cores in the particles according to
30 the present invention is represented by 16-60 mesh sugar spheres (USP 22 / NF XVII, p. 1989) which consist of 62.5% - 91.5% (w/w) sucrose, the remainder being starch and possibly also dextrines, and which are pharmaceutically inert or neutral. Consequently, these cores are also known in the art as neutral pellets.

35 Depending on the weight-by-weight ratio of drug : polymer, the water-soluble polymer and galantamine are herein said to form either a layer (ratio > 10 : 1) or a coat or coating film (ratio < 10 : 1).

As an alternative to the drug layered or drug coated inert pellets described thus far, suitable particles comprising glantamine may also be formed by granules or by spheroids (spherical granules) prepared according to art-known methods of granulation and spheronization.

5

The release rate controlling membrane coating comprises a water insoluble polymer and optionally a plasticizer. Said polymer is ethylcellulose and the plasticizer is selected from the group comprising dibutyl sebacate, diethyl phthalate and triethyl citrate. It is useful to modify the properties of the water-insoluble polymer by the addition of particular amounts of a water-soluble polymer as described hereinbefore, preferably HPMC. The addition of the water-soluble polymer is especially useful to increase the onset of action. For the particles according to the present invention, the ratio ethylcellulose : HPMC can vary from 100 : 0 to about 70 : 30, in particular from about 80 : 20 to about 72.5 : 27.5, more in particular from about 75 : 25 to about 72.5 : 27.5. The release rate controlling membrane coating may be applied to the drug coated cores in an aqueous dispersion (Aquacoat™, Surelease™), or as a solution in an organic solvent system. A useful organic system comprises an alcohol, *e.g.* methanol or ethanol, and optionally a chlorinated hydrocarbon such as for example dichloromethane.

20

The weight of the release rate controlling membrane coating ranges from 3 % to 15 % of the uncoated particle, in particular from about 4% to about 12 %. The rate of release of the active ingredient from the particles is approximately inversely proportional with the thickness of the release rate controlling membrane coating.

25

A seal coat lies optionally between the drug core and the release rate controlling membrane coating. The seal coating polymer layer is applied to the drug coated cores to prevent sticking of the particles during the process and to prevent migration of the drug into the the release rate controlling membrane. Preferably, a thin layer of HPMC 2910 5 mPa.s and polyethylene glycol (PEG), in particular polyethylene glycol 400 is used as a seal coating polymer layer.

30

In addition, the particles according to the present invention may further contain various additives such as thickening agents, lubricants, surfactants, preservatives, complexing and chelating agents, electrolytes or other active ingredients.

35

The particles can be filled in hard-gelatin capsules such that a therapeutically effective amount of, for example, 8 to 32 mg of the active ingredient is available per dosage

form. An advantageous pharmacokinetic profile (fast onset, level peak and trough values) is obtained when from 70 to 80 % of the galantamine is comprised within the controlled release particles and the remaining 20 to 30 % of the galantamine is comprised in an immediate release form, preferably the controlled release particle amount to 75 % of the galantamine and the immediate release form to 25 %.

In order to achieve the desired pharmacokinetic, the dosage forms may be filled with particles that release the active ingredient at different rates, at least one kind that releases the active ingredient slowly, and at least one kind that releases the active ingredient more rapidly, in particular one kind that releases the active ingredient immediately, e.g. particles as described that lack the release rate controlling membrane. The different particles may be filled consecutively in the capsules, or they may be premixed and the thus obtained premix may be filled into the capsules (taking into account possible segregation).

Alternatively, the controlled release particles of the present invention may further comprise a top-coat of a water-soluble polymer as described hereinbefore and galantamine which is released practically immediately upon ingestion and thus ensures a rapid onset of action.

Another alternative solution for providing a dosage form with a pharmacokinetic profile as outlined, namely with a fast onset, level peak and trough values, comprises filling a capsule with controlled release particles as described hereinbefore (70 to 80 %, preferably 75 % of the galantamine dose) together with one or more minitablets which comprise the remaining 20 to 30 %, preferably 25 % of galantamine. Suitable immediate release tablet formulations of galantamine have been described previously in WO-97/47304.

The present invention also relates to processes of preparing formulations as described hereinbefore comprising admixing galantamine or a pharmaceutically acceptable salt form thereof with a water soluble excipient to form a drug core, optionally applying a seal coat to the drug core, and thereafter applying the release rate controlling membrane coating.

The particles according to the present invention are conveniently prepared in the following manner. A drug coating solution is prepared by dissolving into a suitable solvent system appropriate amounts of galantamine.HBr and a water-soluble polymer. A suitable solvent system comprises purified water or an alcohol, preferably ethanol

which may be denatured, for example, with butanone. The amounts of solids, *i.e.* galantamine.HBr and water-soluble polymer, in the drug coating solution may range from 10 to 30% (w/w) and preferably is about 25 %. The solution is preferably stirred during the coating process.

5

The drug coating process (on an industrial scale) is conveniently conducted in a fluidized bed granulator (e.g. Glatt type WSG-30 or GPCG-30) equipped with a Wurster bottom spray insert (e.g. an 18 inch Wurster insert). Laboratory scale process development can be performed on a Glatt type WSG-1 with a 6 inch Wurster bottom insert. Obviously the process parameters depend on the equipment used.

10

The spraying rate should be regulated carefully. Too low a spraying rate can cause some spray drying of the drug coating solution and result in a loss of product. Too high a spraying rate will cause overwetting with subsequent agglomeration. Agglomeration being the most serious problem, lower spraying rates may be used initially, to be increased as the coating process proceeds and the particles grow larger.

15

The atomizing air pressure with which the drug coating solution is applied also influences the coating performance. Low atomizing air pressure results in the formation of larger droplets and an increased tendency toward agglomeration. High atomizing air pressure could conceivably carry the risk of spray drying the drug solution, but this was found not to be a problem. Consequently, atomizing air pressure may be set at nearly maximum levels.

20

Fluidizing air volume can be monitored by operating the exhaust air-valve of the apparatus and should be set in such a manner that optimum pellet circulation is obtained. Too low an air volume will cause insufficient fluidization of the pellets; too high an air volume will interfere with the pellet circulation due to countercurrent air streams developing in the apparatus. In the present process optimum conditions were obtained by opening the exhaust air valve to about 50% of its maximum and gradually increasing the opening thereof to about 60% of the maximum as the coating process proceeded.

25

The coating process is advantageously conducted by employing an inlet-air temperature ranging from about 50°C to about 55°C. Higher temperatures may speed up the process but have the disadvantage that solvent evaporation is so rapid that the coating liquid is not spread uniformly on the surface of the pellets resulting in the formation of a drug coating layer with high porosity. As the bulk volume of the coated pellets increases,

30

drug dissolution may decrease significantly to unacceptable levels. Obviously, the optimum process temperature will further depend on the equipment used, the nature of the core, the batch volume, the solvent and the spraying rate.

- 5 Parameter settings for optimum coating results are described in more detail in the example hereinafter. Running the coating process under those conditions was found to yield very reproducible results.

10 In order to decrease residual solvent levels in the pellets following application of the rate controlling membrane from an organic solution, the pellets can conveniently be dried in any suitable drying apparatus. Good results may be obtained using a vacuum tumbler-drier operated at a temperature from about 60°C to about 90°C, preferably about 80°C, a reduced pressure ranging from about 150-400 mbar (15-40 kPa), preferably 200-300 mbar (20-30 kPa), for at least 24 hours, preferably about 36 hours.

- 15 The vacuum tumbler-drier is conveniently rotated at its minimum speed, e.g. 2 to 3 rpm. After drying, the drug coated cores may be sieved.

20 The seal coat layer is applied to the drug coated cores in the fluidized bed granulator with Wurster bottom spray insert or in a powder coater. The seal coating solution can be prepared by dissolving an appropriate amount of a seal coating polymer into a suitable solvent system. Such a system, is, e.g. purified water or an alcohol, preferably ethanol which may be denatured with, for example, butanone. The amount of seal coating polymer in the seal coating spraying solution may range from 5 to 10% (w/w) and preferably is about 6.6%. The seal coating spraying solution is advantageously
25 stirred during the seal coating process. Appropriate conditions are described in more detail in the example hereinafter.

- 30 A further drying step may be required after applying the seal coating polymer layer. Excess solvents could easily be removed while operating the apparatus at the parameter settings used for about 5 to 15 minutes after the spraying had been completed.

35 The release rate controlling membrane coating polymer layer is applied to the drug (or seal) coated cores in a fluidized bed granulator with Wurster bottom spray insert. The release rate controlling membrane coating suspension or solution can be prepared by suspending or dissolving an appropriate amount of a release rate controlling membrane coating polymer into a suitable solvent system. Such a system, is, e.g. purified water or an alcohol, preferably ethanol which may be denatured with, for example, butanone, dichloromethane which may be admixed with an alcohol, preferably methanol or

ethanol. The amount of release rate controlling membrane coating polymer in the spraying suspension or solution may range from 5 to 40% (w/w) and preferably is about 30%. The release rate controlling membrane coating spraying suspension or solution is advantageously stirred during the spraying process. The parameter setting for
5 conducting this last step is essentially similar to that used in the previous coating processes. Appropriate conditions are described in more detail in the example hereinafter.

All coating processes are preferably conducted under an inert atmosphere of *e.g.*
10 nitrogen. The coating equipment should preferably be grounded and provided with an appropriate solvent recovery system containing an efficient condensing system.

The particles may be filled in hard-gelatin capsules using standard automatic capsule filling machines. Suitable earthing and de-ionisation equipment can advantageously
15 prevent development of electrostatic charges.

Capsule filling speed may influence weight distribution and should be monitored. Good results are obtained when operating the equipment at about 75% to 85% of the maximum speed and in many cases when operating at full speed.
20

Dosage forms according to the present invention having an advantageous pharmacokinetic profile as outlined, namely a fast onset and level peak and trough values, are capable of releasing in 500 ml USP buffer (pH 6.8) at 37°C in an Apparatus 2 (USP 23, <711> Dissolution, pp 1791-1793, paddle, 50 rpm) from 20 to 40 % of the
25 total amount of galantamine.HBr in 1 hour, and more than 80 % of the total amount of galantamine.HBr in 10 hours. Said dosage forms provide a mean maximum plasma concentration of galantamine from 10 to 60 ng/ml and a mean minimum plasma concentration from 3 to 15 ng/ml after repeated administration every day through steady-state conditions.
30

The formulations according to the present invention deliver a therapeutically effective amount of galantamine to a patient during the 24 hours following a single once daily administration.

35 The present invention also concerns pharmaceutical packages suitable for commercial sale comprising a container, a formulation of galantamine as claimed in claim 1, and associated with said package written matter specifying how said formulation should be administered.

Said pharmaceutical packages may be adapted for titrating a patient who is 'acetylcholine esterase inhibitor'-naïve, i.e. a patient who has not been exposed to an acetylcholine esterase inhibitor before and who should start with small, well-tolerated doses before being exposed to ever higher doses until the optimal dose is reached. Said packages typically comprises 21-35 daily sequential dosage units of

- (a) a first group of 7 to 14 dosage units comprising from 5 to 10 mg galantamine,
- (b) a second group of 7 to 14 dosage units comprising from 10 to 20 mg galantamine,
- (c) a third group of 7 to 14 dosage units comprising from 15 to 30 mg galantamine, and
- (d) optionally a fourth group of 7 dosage units comprising from 20 to 40 mg galantamine.

Alternatively, the pharmaceutical packages may be adapted for treating a patient who is 'acetylcholine esterase inhibitor'-tolerant, i.e. a patient who has been exposed to an acetylcholine esterase inhibitor before and who tolerates an optimal dose. Said packages typically comprises daily dosage units comprising from 15 to 30 mg galantamine.

A method of treating Alzheimer's dementia and related dementias in a human while substantially reducing (avoiding) the concomitant liability of adverse effects associated with acetyl cholinesterase inhibitors, comprising administering to a human in need of such treatment, a therapeutically effective amount of galantamine in a controlled release formulation as claimed in claim 1, said amount being sufficient to alleviate said Alzheimer's dementia and related dementias, but insufficient to cause said adverse effects.

The related dementia belongs to the group consisting of vascular dementia, Lewy body disease, autism, mental retardation, bipolar disorder psychiatric conditions, disruptive behaviour, attention deficit hyperactivity disorder, substance abuse, extreme aggression, especially conduct disorder, nicotine cessation and withdrawal.

The adverse effects belong to the group comprising nausea, vomiting, sweating, restlessness, and insomnia.

Experimental partExample 1 : 8 mg galantamine CR oral capsule (F1)*Ingredients :*

	galantamine hydrobromide	10.253 mg (8 mg galantamine base)	
5	sugar spheres (18-20 mesh)	63.283 mg	
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.465 mg	
	purified water	37.105 µl	*
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.500 mg	
	polyethylene glycol 400	0.150 mg	
10	purified water	23.350 µl	*
	ethylcellulose aqueous dispersion	10.220 mg	(30 %)
	dibutyl sebacate	0.736 mg	
	purified water	10.220 µl	*
15	capsule nr. 4		
	* : these ingredients do not occur in the end product		

Preparation :

a) Drug coat suspension

Galantamine hydrobromide (123 g) was suspended in 297 ml purified water and heated to 70 -80 °C. HPMC 2910 5 mPa.s (17.58 g) was dissolved in the heated suspension whilst stirring.

b) Seal coat solution

Purified water (93.4 g) was heated to 70 - 80°C and HPMC 2910 5 mPa.s (18 g) and polyethylene glycol 400 (1.8 g) were dissolved therein. The solution was then further diluted with purified water (186.8 g).

c) Release rate controlling membrane coat dispersion

To a gently stirred aqueous dispersion of ethylcellulose (122.6 g ; 30 %) was added dibutyl sebacate (8.832 g). The dispersion was diluted with purified water (122.6 g).

d) Coating process

A fluidized-bed granulator (Glatt, type WSG 1) equipped with a 6 inch Wurster (bottom spray) insert was loaded with 18-20 mesh sugar spheres (759.4 g). The spheres were warmed with dry air of about 50°C. The fluidizing air volume was controlled by opening the exhaust air valve to approximately 45 % of its maximum. The drug coat suspension was sprayed on the spheres moving in the apparatus. The suspension was sprayed at a delivery rate of about 5 to 30 g.min⁻¹ at an atomizing air pressure of about 1.6 to 4.0 bar (0.16 -0.4 MPa). When the spraying process was completed, the coated spheres were dried by further supplying dry air of 60°C for about 2 minutes. The

coated spheres were then seal coated with the sealcoat solution using the same parameters as used in the drug coating process. After drying for about 2 minutes, the seal coated spheres were allowed to cool to room temperature and filled into a stainless steel drum.

- 5 The fluidized-bed granulator (Glatt, type WSG 1) equipped with a 6 inch Wurster (bottom spray) insert was reloaded with the seal coated spheres. The spheres were warmed with dry air of about 50°C. The fluidizing air volume was controlled by opening the exhaust air valve to approximately 45 % of its maximum. The release rate controlling membrane coat suspension was sprayed on the spheres moving in the
- 10 apparatus. The suspension was sprayed at a delivery rate of about 5 to 30 g.min⁻¹ at an atomizing air pressure of about 1.6 to 4.0 bar (0.16 -0.4 MPa). After drying for about 2 minutes, the controlled release membrane coated spheres were allowed to cool to room temperature and filled into a stainless steel drum.

e) drying and curing process

- 15 In order to remove agglomerates, the coated spheres were sieved using a sieve having a mesh width of 1.2 mm. The particles were placed in a drying oven at 60°C during 2 hours so as to cure the release rate controlling membrane.

f) capsule filling

- The particles were filled into hard-gelatin capsules (size 4) using standard automatic capsule filling machines (e.g. Model GFK-1500, Höfflinger and Karg, Germany). In
- 20 order to obtain capsules with good weight distribution, capsule filling speed was reduced to about 75-85% of the maximum speed. Each capsule received approximately 87.6 mg particles, equivalent to about 8 mg galantamine.

- 25 Example 2 : 8 mg galantamine CR oral capsule (F2)

Ingredients :

	galantamine hydrobromide	10.253 mg (8 mg galantamine base)	
	sugar spheres (18-20 mesh)	63.283 mg	
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.465 mg	
30	purified water	37.105 µl	*
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.500 mg	
	polyethylene glycol 400	0.150 mg	
	purified water	23.350 µl	*
	ethylcellulose aqueous dispersion	25.550 mg	(30 %)
35	dibutyl sebacate	1.840 mg	
	purified water	25.550 µl	*
	capsule nr. 4		

* : these ingredients do not occur in the end product

Preparation :

The preparation was identical to that described in Example 1 except for the preparation
5 of the release rate controlling membrane dispersion.

c) Release rate controlling membrane coat dispersion

To a gently stirred aqueous dispersion of ethylcellulose (306.6 g ; 30 %) was added
10 dibutyl sebacate (22.08 g). The dispersion was diluted with purified water (306.6 g).

Example 3: Bioavailability

The bioavailability of a single oral administration of the two controlled release
formulations of examples 1 and 2 was compared with that of an immediate release
tablet (F3) [WO-97/47304] comprising 4 mg galantamine which was administered
15 twice daily with an interval of 8 hours. Galantamine plasma levels in healthy
volunteers (12) were determined by HPLC and the mean values calculated from the
individual measurements are reported in the following table.

time (h)	F1	F2	F3
0	nd	nd	nd
0.5	1.6	nd	16.4
1	7.3	nd	24.1
1.5	11.5	nd	20.3
2	16.3	1.8	18.3
3	23.8	3.7	16.9
4	26.7	6.3	14.5
6	25.2	9.5	11.3
8	22.5	10.5	9.3
8.5			18
9			24.5
9.5			25.5
10	18.6	11.1	23.7
11			22.7
12	15.1	12.0	19.3
14	13.4	12.4	15.2
16	10.8	11.7	12.7
24	6.0	8.8	6.6

-15-

time (h)	F1	F2	F3
30	3.5	6.1	3.5
36	2.0	4.3	2.0
48	nd	1.6	nd

nd : not detectable (< 1 ng/ml)

Example 4 : oral capsule (F4) comprising 8 mg galantamine
(75 % CR pellets and 25 % IR tablet)

Ingredients :

5	sugar spheres (18-20 mesh)	63.482 mg	
	galantamine hydrobromide	7.69 mg (6 mg galantamine base)	
	HPMC 2910 5 mPa.s	0.641 mg	
	purified water	42.932 µl	*
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.436 mg	
10	polyethylene glycol 400	0.145 mg	
	methylene chloride	12.385 µl	*
	ethanol 96 % (v/v)	10.858 mg	*
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.101 mg	
	ethylcellulose 20 mPa.s	3.308 mg	
15	diethyl phthalate	0.881 mg	
	methylene chloride	31.077 µl	*
	ethanol 96 % (v/v)	27.244 mg	*
	galantamine hydrobromide	2.563 mg (2 mg galantamine base)	
	spray-dried mixture of lactose monohydrate		
20	and microcrystalline cellulose (75:25)	49.302 mg	
	colloidal anhydrous silica	0.11 mg	
	croscopolvidone	2.750 mg	
	magnesium stearate	0.275 mg	
25	* : these ingredients do not occur in the end product		

Preparation :

a) Drug layer suspension

Galantamine hydrobromide was suspended in purified water and heated to 70 -80 °C.

30 HPMC 2910 5 mPa.s was dissolved in the heated suspension whilst stirring.

b) Seal coat solution

Methylene chloride and ethanol were mixed together and polyethylene glycol and HPMC 2910 5 mPa.s were dissolved therein.

5 c) Release rate controlling membrane coat solution

Methylene chloride and ethanol were mixed and ethylcellulose 20 mPa.s, HPMC 2910 5 mPa.s and diethyl phthalate were added while stirring the solution.

d) Layering and coating process

10 A fluidized-bed granulator (Glatt) equipped with a Wurster (bottom spray) insert was loaded with 18-20 mesh sugar spheres. The spheres were warmed with dry air of about 50°C. The fluidizing air volume was controlled by opening the exhaust air valve to approximately 45 % of its maximum. The drug layer suspension was sprayed on the spheres moving in the apparatus. When the spraying process was completed, the layered
15 spheres were dried by further supplying dry air of 60°C for about 2 minutes. The layered spheres were then seal coated with the seal coat solution using the same parameters as used in the drug coating process. After drying for about 2 minutes, the seal coated spheres were allowed to cool to room temperature and filled into a stainless steel drum.

20 The fluidized-bed granulator (Glatt) equipped with a Wurster (bottom spray) insert was reloaded with the seal coated spheres. The spheres were warmed with dry air of about 50°C. The fluidizing air volume was controlled by opening the exhaust air valve to approximately 45 % of its maximum. The release rate controlling membrane coat suspension was sprayed on the spheres moving in the apparatus. After drying for about
25 2 minutes, the controlled release membrane coated spheres were allowed to cool to room temperature, sieved and filled into a stainless steel drum.

e) immediate release minitablet

Galantamine hydrobromide, spray-dried mixture of lactose monohydrate
30 and microcrystalline cellulose (75:25), colloidal anhydrous silica, croscopolyvidone and magnesium stearate were mixed in a planetary mixer and compressed in a tableting machine, thus preparing minitablets of 55 mg weight.

f) capsule filling

35 The coated spheres and the immediate release minitab were filled into hard-gelatin capsules (size 0) using standard automatic capsule filling machines (e.g. Model GFK-1500, Höfflinger and Karg, Germany).

Example 5 : galantamine oral capsules (F5, F6, F7, F8)

(75 % CR pellets and 25 % IR topcoat)

Ingredients :

	sugar spheres (18-20 mesh)	63.624 mg	
5	galantamine hydrobromide	7.69 mg (6 mg galantamine base)	
	HPMC 2910 5 mPa.s and PEG 400	12.687 mg (Opadry™ OY-7240 Clear, Colorcon)	
	purified water	267.693 µl	*
	HPMC 2910 5 mPa.s	1.260 mg	
	ethylcellulose 20 mPa.s	3.780 mg	
10	diethyl phthalate	1.008 mg	
	methylene chloride	46.772 µl	*
	ethanol 96 % (v/v)	31.184 mg	*
	galantamine hydrobromide	2.563 mg (2 mg galantamine base)	
	HPMC 2910 5 mPa.s and PEG 400	4.229 mg (Opadry OY-7240 Clear)	
15	purified water	89.321 µl	*
	capsules size nr. 4, 2, 1 and 0.		

*: these ingredients do not occur in the end product

20 *Preparation :*

a) Drug coat solution

Galantamine hydrobromide and Opadry OY-7240 Clear were dissolved in purified water at room temperature.

25 b) Release rate controlling membrane coat solution

Methylene chloride and ethanol were mixed and ethylcellulose 20 mPa.s, HPMC 2910 5 mPa.s and diethyl phthalate were added while stirring the solution.

c) Drug topcoat solution

30 Galantamine hydrobromide and Opadry™ OY-7240 Clear were dissolved in purified water at room temperature.

d) Coating process

35 A fluidized-bed granulator (Glatt) equipped with a Wurster (bottom spray) insert was loaded with 18-20 mesh sugar spheres. The spheres were warmed with dry air of about 50°C. The fluidizing air volume was controlled by opening the exhaust air valve to approximately 45 % of its maximum. The drug coat solution was sprayed on the

spheres moving in the apparatus. When the spraying process was completed, the coated spheres were dried by further supplying dry air of 60°C for about 2 minutes. The release rate controlling membrane coat solution was sprayed on the spheres moving in the apparatus. After drying for about 2 minutes, the controlled release membrane coated spheres were sprayed with the drug topcoat solution. After drying for about 2 minutes, the topcoated spheres were allowed to cool to room temperature, sieved and were filled into a stainless steel drum.

e) capsule filling

The topcoated spheres (96.841 mg ; 193.683 mg ; 290.524 ; 387.365 mg) were filled into hard-gelatin capsules (size numbers 4, 2, 1, 0) using standard automatic capsule filling machines (e.g. Model GFK-1500, Höfflinger and Karg, Germany) yielding oral capsules containing respectively 8 mg, 16 mg, 24 mg and 32 mg galantamine base.

Example 6 : galantamine oral capsules (F9)

(75 % CR pellets and 25 % IR topcoat)

Spheres having slightly faster release were made by lowering the ratio of ethylcellulose 20 mPa.s to HPMC 2910 5 mPa.s to 72.5 : 27.5 (as compared to the ratio 75 : 25 in the previous example.

Example 7 : In vitro dissolution of the topcoated spheres

Comparative *in-vitro* dissolutions studies were performed on the topcoated spheres formulations F5 to F8 and F9. The medium was 500 ml of USP buffer pH 6.8 at 37°C in Apparatus 2 (USP 23, <711> Dissolution, pp. 1791-1793) (paddle, 50 rpm).

The following results were obtained :

F5 to F8

Time (min)	Calculated concentration (% w/w) of the active dose						
	sample 1	sample 2	sample 3	sample 4	sample 5	sample 6	average
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	32.20	30.44	37.47	30.44	30.44	38.05	33.17
120	42.54	41.37	48.39	41.37	42.54	42.54	43.13
240	58.93	60.10	65.96	61.27	61.27	61.27	61.47
480	85.47	80.20	84.30	81.96	81.37	80.79	82.35
720	91.52	90.35	97.37	99.13	92.11	87.42	92.98
1080	96.59	97.18	102.45	102.45	99.52	98.94	99.52
1410	96.40	97.57	103.42	103.42	100.5	101.08	100.40

F9

Time (min)	Calculated concentration (% w/w) of the active dose						
	sample 1	sample 2	sample 3	sample 4	sample 5	sample 6	average
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	38.9	36.0	36.5	39.5	33.4	37.2	32.86
120	60.3	55.7	56.9	60.4	60.9	55.1	58.2
240	89.5	81.8	86.2	86.7	91.2	84.0	86.6
480	103.4	103.6	95.9	101.7	100.8	105.8	101.9
720	107.0	99.0	104.0	103.1	109.1	100.8	103.8

Claims

1. A controlled release formulation containing galantamine as the active ingredient, characterized in that it comprises particles comprising galantamine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, a water soluble pharmaceutically acceptable excipient and optionally other pharmaceutically acceptable excipients, said particles being coated by a release rate controlling membrane coating.
2. A formulation according to claim 1 wherein galantamine is in the form of galantamine hydrobromide (1:1).
3. A formulation according to claim 1 wherein the water soluble excipient is a film forming polymer.
4. A formulation according to claim 3 wherein the water soluble film forming polymer is a polymer that has an apparent viscosity of 1 to 100 mPa.s when dissolved in a 2 % aqueous solution at 20°C solution.
5. A formulation according to claim 4 wherein the water soluble polymer is selected from the group comprising
 - alkylcelluloses such as methylcellulose,
 - hydroxyalkylcelluloses such as hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose,
 - hydroxypropylcellulose and hydroxybutylcellulose,
 - hydroxyalkyl alkylcelluloses such as hydroxyethyl methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose,
 - carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcellulose,
 - alkali metal salts of carboxyalkylcelluloses such as sodium carboxymethylcellulose,
 - carboxyalkylalkylcelluloses such as carboxymethylethylcellulose,
 - carboxyalkylcellulose esters,
 - starches,
 - pectines such as sodium carboxymethylamylopectine,
 - chitine derivatives such as chitosan,
 - polysaccharides such as alginic acid, alkali metal and ammonium salts thereof, carrageenans, galactomannans, traganth, agar-agar, gummi arabicum, guar gummi and xanthan gummi,

- polyacrylic acids and the salts thereof,
 - polymethacrylic acids and the salts thereof, methacrylate copolymers,
 - polyvinylalcohol,
 - polyvinylpyrrolidone, copolymers of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate
 - 5 - polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide.
6. A formulation according to claim 5 wherein the water soluble polymer is hydroxypropyl methylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s.
- 10 7. A formulation according to claim 6 wherein the weight-by-weight ratio of hydroxypropyl methylcellulose HPMC 2910 5 mPa.s to galantamine is in the range of 17 : 1 to 1 : 5.
- 15 8. A formulation according to claim 2 wherein galantamine hydrobromide (1:1) and the water soluble, film forming polymer are layered or coated on an inert sphere.
9. A formulation according to claim 8 wherein the inert spheres are 16-60 mesh (1,180-250 • m) sugar spheres (NF XVII, page 1989).
- 20 10. A formulation according to claim 1 wherein the release rate controlling membrane coating comprises a water insoluble polymer and optionally a plasticizer.
11. A formulation according to claim 10 wherein the water insoluble polymer is ethylcellulose and the plasticizer is selected from the group comprising dibutyl sebacate, diethyl phthalate and triethyl citrate.
- 25 12. A formulation according to claim 11 wherein the weight of the release rate controlling membrane coating ranges from 3 % to 15 % of the uncoated particle.
- 30 13. A formulation according to claim 1 wherein a seal coat lies between the drug core and the release rate controlling membrane coating.
14. A formulation according to any one of claims 1 to 13 further comprising a topcoat comprising galantamine and water-soluble polymer.
- 35 15. A formulation according to claim 14 capable of releasing in USP buffer pH 6.8 at 37°C in an Apparatus 2 (USP 23, <711> Dissolution, pp 1791-1793, paddle, 50

rpm) from 20 to 40 % of the total amount of galantamine.HBr in 1 hour, and more than 80 % of the total amount of galantamine.HBr in 10 hours

- 5 16. A dosage form comprising a therapeutically effective amount of the controlled release formulation of any of claims 1 to 15.
- 10 17. A dosage form according to claim 16 which delivers a therapeutically effective amount of galantamine to a patient during the 24 hours following a single once daily administration.
- 15 18. A dosage form according to claim 16 wherein part of the galantamine is present in an immediate release form.
- 20 19. A dosage form according to claim 18 wherein said immediate release form comprises particles as described in claim 1 lacking the release rate controlling membrane.
- 25 20. A dosage form according to claim 18 wherein said immediate release form comprises immediate release minitabets.
- 30 21. A dosage form according to claim 18 wherein said immediate release form comprises a controlled release formulation of claim 14.
- 35 22. A dosage form according to claim 16 providing a mean maximum plasma concentration of galantamine from 10 to 60 ng/ml and a mean minimum plasma concentration from 3 to 15 ng/ml after repeated administration every day through steady-state conditions.
23. A pharmaceutical package suitable for commercial sale comprising a container, a formulation of galantamine as claimed in claim 1, and associated with said package written matter specifying how said formulation should be administered.
24. A pharmaceutical package as claimed in claim 23 adapted for titrating a patient who is 'acetylcholine esterase inhibitor'-naïve, characterized in that said package comprises 21-35 daily sequential dosage units of
 - (a) a first group of 7 to 14 dosage units comprising from 5 to 10 mg galantamine,
 - (b) a second group of 7 to 14 dosage units comprising from 10 to 20 mg galantamine,

- (c) a third group of 7 to 14 dosage units comprising from 15 to 30 mg galantamine,
and
(d) optionally a fourth group of 7 dosage units comprising from 20 to 40 mg
galantamine.

5

25. A pharmaceutical package as claimed in claim 23 adapted for treating a patient
who is 'acetylcholine esterase inhibitor'-tolerant, characterized in that said package
comprises daily dosage units comprising from 15 to 30 mg galantamine.
- 10 26. A process of preparing a formulation according to claim 1 comprising admixing
galantamine or a pharmaceutically acceptable salt form thereof with a water
soluble excipient to form a drug core, optionally applying a seal coat to the drug
core, and thereafter applying the release rate controlling membrane coating.
- 15 27. A method of treating Alzheimer's dementia and related dementias in a human
while substantially reducing (avoiding) the concomitant liability of adverse effects
associated with acetyl cholinesterase inhibitors, comprising administering to a
human in need of such treatment, a therapeutically effective amount of galantamine
in a controlled release formulation as claimed in claim 1, said amount being
20 sufficient to alleviate said Alzheimer's dementia and related dementias, but
insufficient to cause said adverse effects.
28. A method according to claim 27 wherein the related dementia belongs to the group
consisting of vascular dementia, Lewy body disease, autism, mental retardation,
25 bipolar disorder psychiatric conditions, disruptive behaviour, attention deficit,
hyperactivity disorder, substance abuse, extreme aggression, especially conduct
disorder, nicotine cessation and withdrawal.
29. A method according to claim 27 wherein the adverse effects belong to the group
30 comprising nausea, vomiting, sweating, restlessness, and insomnia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/55 A61P25/28 A61K9/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CA 1 326 632 A (DAVIS ET AL) 1 February 1994 (1994-02-01) cited in the application the whole document	1-12, 14, 16-18, 21, 26-29
Y	US 5 213 811 A (FRISBEE ET ASL.) 25 May 1993 (1993-05-25) the whole document	1-12, 14, 16-18, 21, 26-29
A	EP 0 629 402 A (BAYER AG) 21 December 1994 (1994-12-21) page 12; example 9	1, 10, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2000

Date of mailing of the international search report

17/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/ 10257

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 27-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 1326632 A	01-02-1994	CA 1338326 A	14-05-1996
		AU 632458 B	07-01-1993
		AU 1808488 A	06-12-1988
		JP 2503794 T	08-11-1990
		JP 2755403 B	20-05-1998
		WO 8808708 A	17-11-1988
		DK 549189 A	03-01-1990
		EP 0363415 A	18-04-1990
		FI 102756 B	15-02-1999
US 5213811 A	25-05-1993	NONE	
EP 629402 A	21-12-1994	DE 4319760 A	22-12-1994
		AU 6345794 A	22-12-1994
		CA 2125620 A	16-12-1994
		CN 1099263 A	01-03-1995
		CZ 9401464 A	18-01-1995
		FI 942803 A	16-12-1994
		HU 70759 A	30-10-1995
		JP 6345649 A	20-12-1994
		NO 942228 A	16-12-1994
		NZ 260732 A	27-02-1996
		PL 303822 A	09-01-1995
		SK 72494 A	12-04-1995
		ZA 9404187 A	08-02-1995